

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 31 021 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 197 31 021.4
㉑ Anmeldetag: 18. 7. 97
㉒ Offenlegungstag: 21. 1. 99

㉓ Int. Cl.⁶:
A 61 L 27/00
A 61 L 29/00
A 61 F 2/02
A 61 F 2/04
A 61 F 2/30

DE 197 31 021 A 1

㉔ Anmelder:
Meyer, Jörg, 21075 Hamburg, DE

㉕ Vertreter:
LENZING GERBER Patentanwälte, 40470
Düsseldorf

㉖ Erfinder:
Heublein, Bernd, Prof. Dr., 30627 Hannover, DE;
Hausdorf, Gerd, Prof. Dr., 30938 Burgwedel, DE

㉗ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE 41 41 977 A1
DE 25 02 884 A1

UNGETHÜM, M., WINKLER, GNIEWEK, W.:
Toxikologie der
Metalle und Biokompatibilität metallischer
Implantatwerkstoffe. In: Z. Orthop. 122, 1984,
S.99-105;
DMW 1991, 116.Jg., Nr.45, S.732;
SEMLITSCH, M., WILLERT, H.G.: Biomaterialien für
Implantate in der orthopädischen Chirurgie. In:
medizintechnik, 101.Jg., 3/81, S.66-72;
WINTERMANTEL, E., HA, S.-W.: Biokompatible
Werkstoffe und Bauweisen, Springer-Verlag,
1996, S.137-162;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ㉘ In vivo abbaubares metallisches Implantat
- ㉙ Die Erfindung betrifft ein medizinisches Implantat aus einem metallischen Werkstoff. Nachteilige Langzeiteffekte werden dadurch verhindert, daß das Implantat durch Korrosion mit definierter Rate abgebaut wird, nachdem es seine temporäre Stützfunktion erfüllt hat.

DE 197 31 021 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Implantate aus metallischen Werkstoffen zum Einsatz in dem menschlichen oder tierischen Körper.

Derartige Implantate sind grundsätzlich seit langem bekannt. Die ersten Implantate wurden zu orthopädischen Zwecken entwickelt, beispielsweise Schrauben und Nägel zum Fixieren von Knochenbrüchen. Diese bestanden zunächst aus relativ einfachen Eisenlegierungen, die unter in vivo-Bedingungen zu Korrosion neigten. Die Korrosion führte dazu, daß in unmittelbarer Nähe des Knochens Metalle als Ionen freigesetzt wurden, die einen unerwünschten Anreiz für das Wachstum des Knochengewebes gegeben haben. Der Knochen ist stärker gewachsen, als es eigentlich erwünscht und erforderlich ist. Hierdurch wurde das gesunde Knochenmaterial geschädigt.

Aus diesem Grund ist man bestrebt, metallische Implantate grundsätzlich aus möglichst korrosionsbeständigen Materialien zu fertigen. Hier sind derzeit hauptsächlich korrosionsbeständige Edelmetalle, Tantal und Titan im Gebrauch. Diese Implantate bleiben nach der Implantierung als Fremdkörper präsent und werden als solche vom Organismus erkannt. Sie sind nur durch eine zweite Operation zu entfernen.

Außerdem sind metallische Implantate im Bereich der Gefäßchirurgie und der Kardiologie, Angiologie und Radiologie bekannt. Diese Implantate umfassen zum Beispiel endoluminale und Gefäßstützen (Stents) zur Behandlung von Läsionen. Diese Stützen dienen z. B. zur Aufweitung und Lumenerhaltung von verengten Gefäßen, indem sie vom Gefäßlumen ausgehend mit einem Ballonkatheter (balloon expandable) oder selbstexpandierend (self expanding) das Gefäßlumen auf einem entsprechend optimalen Innendurchmesser halten. Das Implantat ist an sich nur so lange erforderlich, bis das erkrankte Gefäß durch biologische Reparaturvorgänge aus eigener Kraft den erforderlichen Durchmesser dauerhaft halten kann. Dies ist im allgemeinen etwa 4 Wochen nach Implantation der Fall.

Der dauerhafte Verbleib eines metallischen Implantats ist jedoch mit einigen Nachteilen verbunden. Das Implantat führt als Fremdkörper zu lokalen und eventuell auch systemischen Reaktionen. Zusätzlich wird die Selbstregulation des betroffenen Gefäßsegments behindert. Die ständige (pulsatile) Belastung des Metalls kann zu Ermüdungsbrüchen führen, was bei großlumigen Implantaten (z. B. Verschlusssystemen wie Schirmchen) zu neuen medizinischen Problemen führen kann. Gefäßstützen in kleineren Lumina (2,5-6 mm) erzeugen in etwa 20% eine erneute Stenose (sogenannte In-Stent-Stenose), was bei der hohen Zahl der Implantate kumulativ zu einer zusätzlichen medizinischen und ökonomischen Belastung führt. In einigen Gefäßregionen (z. B. extrakranielle Gefäße, Beinarterien) kann die metallische Struktur durch Krafteinwirkung von außen dauerhaft verformt werden mit den Folgen einer erneuten Gefäßobstruktion bzw. eines induzierten Gefäßverschlusses.

Jedes Dauerimplantat ist zusätzlich mit Problemen insbesondere für jüngere Patienten deshalb verbunden, weil ein Verbleiben für Jahrzehnte unausweichlich ist.

Vollkommen biologisch abbaubare Implantate sind bislang nur aus Kunststoffmaterialien bekannt, beispielsweise aus der DE 25 02 884 C2. Dort wird eine Beschichtung eines orthopädischen Implantats mit Polymethylmethacrylat offenbart, das biodegradabel ist. Andere Kunststoffmaterialien umfassen Polylactid- und Polyglycolsäureester. Außerdem ist aus der EP 0006544 B1 ein biodegradables Keramikmaterial auf Basis von Calciumphosphat bekannt, das ebenfalls zur Beschichtung von metallischen Implantaten

dient.

Schließlich ist aus der WO 81/02668 ein orthopädisches Implantat bekannt, das einen korrosionsbeständigen metallischen Grundkörper sowie eine biologisch abbaubare, metallische Zwischenschicht für den Kontaktbereich zum Knochen ausweist. Diese Zwischenschicht bildet zusammen mit dem Grundkörper eine elektrochemische Zelle und erzeugt eine elektrische Spannung, die das Knochenwachstum fördert. Gleichzeitig wird die Oberflächenschicht, die beispielsweise aus Silberlegierungen bestehen kann, abgebaut. Dies führt zu dem angestrebten Effekt, daß das Knochenwachstum so lange positiv beeinflusst wird, wie es erforderlich ist und dann nach vollständigem Abbau der Oberflächenbeschichtung der elektrische Reiz nachläßt.

Bisher bekannte biodegradable Substanzen auf Polymerbasis werden in der Gefäßchirurgie verwendet. Ihre mechanischen Eigenschaften einerseits und die nachfolgende Fremdkörperreaktion während der Biodegradation andererseits führen dazu, daß sie als alleiniges Material für eine Implantation ungeeignet sind. Metallische Werkstoffe/Legierungen besitzen günstige mechanische Eigenschaften (Elastizität, Verformbarkeit, Stabilität) bei geringerer Masse, was für die Applikation durch dünnlumige Führungssysteme bei transkutanem Vorgehen eine wichtige Voraussetzung darstellt.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Implantate aus biodegradablen Material zur Verfügung zu stellen, die zugleich vorteilhafte mechanische Eigenschaften aufweisen.

Diese Aufgabe wird durch Implantate mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst.

Weil das medizinische Implantat aus einem metallischen Werkstoff gefertigt ist, der durch Korrosion in vivo abbaubar ist, liegen primär die mechanischen Vorteile metallischer Werkstoffe vor. Der korrosive Abbau des Implantats innerhalb einer durch Materialwahl einstellbaren Zeitskala verhindert andererseits, daß die negativen Langzeiteffekte des metallischen Fremdkörpers eintreten. Dabei ist es biologisch vorteilhaft, wenn der Werkstoff eine Legierung oder ein Sintermetall ist, deren Hauptbestandteil aus der Gruppe der Alkalimetalle, der Erdalkalimetalle, Eisen, Zink oder Aluminium ausgewählt ist. Derzeit wird als Hauptbestandteil Magnesium oder Eisen bevorzugt.

Die biologischen, mechanischen und chemischen Eigenschaften der Werkstoffe sind positiv beeinflussbar, wenn als Nebenbestandteil Magnesium, Kobalt, Nickel, Chrom, Kupfer, Cadmium, Blei, Zinn, Thorium, Zirkonium, Silber, Gold, Palladium, Platin, Silicium, Calcium, Lithium, Aluminium, Zink oder Eisen vorgesehen ist. Als Material wird insgesamt derzeit entweder eine Legierung aus Magnesium mit einem Anteil von bis zu 40% Lithium sowie Eisen-Zusatz oder eine Eisenlegierung mit einem geringen Anteil an Aluminium, Magnesium, Nickel und/oder Zink bevorzugt.

Das medizinische Implantat wird in mehreren Grundvarianten ausgeführt. Für eine Gefäßstütze ist als Grundkörper ein rohrförmiger Aufbau mit zusätzlicher Bearbeitung vorgesehen. Als Verschlusssystem (z. B. Ductus Botalli, angeborene und erworbene Septumdefekte, arterio-venöse Shuntverbindungen) sind passiv und/oder aktiv entfaltbare Schirmformen, Spiralen oder komplexe Körper vorteilhaft. Die Erfindung ist auch anwendbar bei Okkludern als Verschlusssysteme für Hohlraumverbindungen, Gefäße oder Gangsysteme.

Es ist außerdem vorteilhaft, das Implantat als Befestigungs- oder Stützvorrichtung für die temporäre Fixierung von Gewebeteilen in Form von Implantaten oder Transplantaten vorzusehen.

Zur Einstellung der Korrosionsgeschwindigkeit des

Werkstoffs ist von Vorteil, wenn die Materialstärke des Werkstoffs in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Werkstoffs so gewählt ist, daß der Abbau- oder Korrosionsvorgang in vivo zwischen 5 Tagen und 6 Monaten, insbesondere zwischen 2 Wochen und 8 Wochen, im wesentlichen abgeschlossen ist.

Hierbei wird erreicht, daß nach einem Anwachsen des Gewebeimplantats die dann nicht mehr benötigte Fixiervorrichtung verschwindet.

Schließlich ist von Vorteil, wenn das Implantat als orthopädisches Implantat, als Implantat für die Zahnmedizin, für die Chirurgie im Oberbauch oder für die Unfallchirurgie insbesondere für die Behandlung des menschlichen Körpers ausgeführt ist, wobei die Legierung so zu wählen ist, daß das Knochenwachstum nicht negativ oder übermäßig beeinflusst wird. Erfindungsgemäße orthopädische Implantate in Form von Nägeln, Schrauben oder Platten können so gestaltet werden, daß sie nach Ausheilen des behandelten Knochenbruchs abgebaut werden und nicht in einer zweiten Operation entfernt werden müssen.

Im folgenden werden verschiedene Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung gegeben.

Beispiel 1

Gefäßstütze

Ein erfindungsgemäßer Stent wird aus einem rohrförmigen Grundkörper des metallischen und nachfolgender Bearbeitung gefertigt. Vom mechanischen Aufbau her sind derartige Stents beispielsweise aus der EP 0221570 B1 bekannt, wobei das Material jedoch ein korrosionsbeständiger Edelstahl ist.

Bei dem erfindungsgemäßen Stent nach diesem Beispiel ist das Material entweder eine Legierung mit dem Hauptbestandteil Magnesium und gegebenenfalls den Nebenbestandteilen Lithium, Eisen, Zink und Spuren von Nickel, oder eine Legierung mit dem Hauptbestandteil Eisen und den Nebenbestandteilen Chrom und Nickel sowie gegebenenfalls Spuren von anderen Zuschlägen. Die prozentuale Zusammensetzung der Magnesiumlegierung soll etwa im Bereich von 50–98% Magnesium, 0–40% Lithium, 0–5% Eisen und unter 5% andere Metalle liegen, die der Eisenlegierung etwa im Bereich 88–99% Eisen, 0,5–7% Chrom und 0,5–3,5% Nickel sowie unter 5% andere Metalle. Die Wandstärke der Stentstreben soll nach der Bearbeitung zwischen 50 und 100 µm betragen.

In der Praxis wird der erfindungsgemäße Stent in an sich bekannter Weise mit einem Ballonkatheter in ein krankhaft verengtes Blutgefäß eingesetzt und dort dilatiert oder als selbstexpandierender Stent freigesetzt, wobei er das Blutgefäß auf dem gewünschten Durchmesser hält. Eine ohne Stent-Implantation verbleibende Restenose (Recoil) und/oder ein durch die Dilatation induzierter Geweberiß werden wirkungsvoll behandelt. Innerhalb von 2–4 Wochen wird der Stent von Intimagewebe überdeckt und behält seine Stützfunktion zunächst bei. Das Blutgefäß erhält durch Gewebewachstum infolge von Eigenreparaturvorgängen im Bereich des implantierten Stents eine neue Eigenstabilität. Das Gefäßlumen wird auf einem optimalen Niveau stabilisiert. Die Wahl des Legierungsmaterials zusammen mit der gewählten Wandstärke führen andererseits dazu, daß der Stent in der Wandung des Blutgefäßes allmählich abgebaut wird und nach etwa 4–12 Wochen nur noch in Spuren vorliegt. Die auf Seite 2 geschilderten Nachteile eines Dauerimplantats gehen verloren.

Beispiel 2

Verschlusssystem

Ein erfindungsgemäßes Verschlusssystem (Schirmchen) wird aus einem metallischen Skelett, an dem ein Kunststoffschirmchen befestigt ist, gefertigt. Derartige Schirmchen sind bekannt beispielsweise aus der Legierung MP35N oder Nitinol. Derartige Verschlusssysteme werden zum Verschluss von Defekten in den Herzscheidewänden verwendet. Die Wandstärke des metallischen Gerüsts beträgt um 500 µm. In der Praxis wird das Schirmchen in an sich bekannter Weise zusammengefaltet und in dem zu verschließenden Defekt freigesetzt. Innerhalb von 3–4 Wochen wird das Schirmchen vom körpereigenen Gewebe bedeckt und erhält durch dieses Gewebewachstum eine neue Eigenstabilität. Die Wahl des Legierungsmaterials zusammen mit der Gewebewandstärke führt dazu, daß das metallische Gerüst innerhalb von 4 Wochen bis einigen Monaten abgebaut wird und nach einem Jahr nur noch in Spuren vorliegt. Der Kunststoffanteil des Schirmchens bleibt erhalten, was aufgrund der Flexibilität des Materials unkritisch ist. Der Abbau des metallischen Anteils hat gegenüber den bekannten Schirmchen den Vorteil, daß auch bei unvorhergesehenen Belastungen z. B. bei Verkehrsunfällen keine Gefahr des Durchstoßens von Gefäßwandungen mehr besteht.

Beispiel 3

Spirale zum Verschließen von Gefäßen (Okkluder)

Eine erfindungsgemäße Spirale (Coil) wird aus einem in Helixform gewickelten metallischen Material gefertigt und die Spirale vorgebogen. Der Durchmesser der Primärwicklung beträgt 0,1–1 mm, je nach dem zu verschließenden Gefäß. Derartige Spiralen (Coils) sind bekannt, beispielsweise aus Nitinol, Platinlegierungen oder Wolframlegierungen.

Bei der vorliegenden erfindungsgemäßen Ausführungsform ist das Material eine Legierung mit dem Hauptbestandteil Eisen, den Nebenbestandteilen Nickel und/oder Chrom sowie Spuren von Magnesium und Zink.

In der Praxis wird die Verschlussspirale (Coil) in an sich bekannter Weise in gestrecktem Zustand in einen Herzkatheter eingeführt und durch diesen bis zu dem zu verschließenden Gefäß vorgeschoben. Bei der Freisetzung aus dem Herzkatheter nimmt die Spirale wieder ihre alte Form an und verschließt durch ihr Lumen und ihre Thrombogenität, die durch Dacron oder andere Fasern erhöht werden kann, das zu verschließende Gefäß. Nach Thrombosierung des Gefäßes und Einwachsen von Bindegewebe erhält der Verschlussmechanismus eine neue Eigenstabilität. Die applizierte Spirale wird allmählich abgebaut, so daß nach etwa einem Jahr das implantierte Material nur noch in Spuren vorliegt.

Die insoweit genannten Ausführungsbeispiele lassen sich sowohl mit Magnesiumlegierungen als auch mit Eisenlegierungen fertigen. Toxische Wirkungen der Materialien bei den zu erwartenden Konzentrationen sind nicht bekannt.

Magnesiumlegierungen haben den Vorteil, daß durch geeignete Wahl der übrigen Legierungsbestandteile die in vivo zu erwartende Abbaugeschwindigkeit sehr genau gewählt werden kann. Außerdem ist Magnesium physiologisch sehr gut verträglich. Eisenlegierungen sind vorteilhaft hinsichtlich der mechanischen Stabilität, was sich in den möglichen geringen Wandstärken der Implantate ausdrückt. Das Legierungsmaterial kann deshalb je nach Anwendungsfall ausgewählt werden.

Patentansprüche

1. Medizinisches Implantat, aus einem metallischen Werkstoff, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Werkstoff durch Korrosion in vivo abbaubar ist. 5
2. Medizinisches Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Werkstoff eine Legierung ist, deren Hauptbestandteil aus der Gruppe ausgewählt ist, die folgendes umfaßt: Alkalimetalle, Erdalkalimetalle, Eisen, Zink, Aluminium. 10
3. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Werkstoff als Hauptbestandteil Magnesium, Eisen oder Zink enthält.
4. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Werkstoff als Nebenbestandteil ein oder mehrere Elemente aus der Gruppe enthält, die folgendes umfaßt: Mn, Co, Ni, Cr, Cu, Cd, Pb, Sn, Th, Zr, Ag, Au, Pd, Pt, Si, Ca, Li, Al, Zn, Fe. 15 20
5. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Werkstoff 50–98% Magnesium, 0–40% Lithium, 0–5% Eisen und unter 5% andere Metalle enthält.
6. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Werkstoff 55–65% Magnesium, 30–40% Lithium und 0–5% andere Metalle enthält. 25
7. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Werkstoff 88–99% Eisen, 0,1–4% Chrom und 0,1–3,5% Nickel sowie unter 5% andere Metalle enthält. 30
8. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Werkstoff 90–96% Eisen, 3–6% Chrom und 1–3% Nickel sowie 0–5% andere Metalle enthält. 35
9. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat eine Gefäßstütze ist. 40
10. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat einen im wesentlichen rohrförmigen Grundkörper aufweist.
11. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat eine Spirale (Coil), ein Schirm, ein Stent oder ein Pfropfen ist. 45
12. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Materialstärke des Werkstoffs in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Werkstoffs so gewählt ist, daß der Abbau- oder Korrosionsvorgang in vivo im Bereich von 5 Tagen bis zu 6 Monaten, insbesondere zwischen 2 Wochen und 8 Wochen im wesentlichen abgeschlossen ist. 50 55
13. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat eine endoluminale Stützfunktion in Hohlorganen und/oder Gangsystemen (z. b. Harnleiter, Gallengänge, Harnröhre, Uterus, Bronchien) aufweist. 60
14. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat ein Okkluder als Verschlusssystem für Hohlraumverbindungen, Gefäße oder Gangsysteme ist. 65
15. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat eine Befestigungs- oder Stützvorrichtung für

die temporäre Fixierung von Gewebeimplantaten oder -transplantaten ist.

16. Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat ein orthopädisches Implantat, beispielsweise eine Schraube, ein Nagel, eine Platte oder ein Teil eines Gelenks ist.